Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
in der Städt. Frauenklinik Charlottenburg
Direktor: Professor Dr. H. L a x

Untersuchungen über den Gehalt des Endometriums und Myometriums an Fibrinokinasen in Abhängigkeit vom Zyklus, von gynäkologischen Erkrankungen und unter dem Einfluß von Gestagenen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christa Eichhorn

aus Sonneberg/Thüringen

1970

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
in der Städt. Frauenklinik Charlottenburg

Direktor: Professor Dr. H. L a x

Untersuchungen über den Gehalt des Endometriums und Myometriums an Fibrinokinasen in Abhängigkeit vom Zyklus, von gynäkologischen Erkrankungen und unter dem Einfluß von Gestagenen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christa Eichhorn

aus Sonneberg/Thüringen

Dekan: Professor Dr. H. L a x

Referent: Professor Dr. H. L a x

Korreferent: Professor Dr. G. H ö r m a n n

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20. Mai 1970

I n h a l t

I. Einleitung

1. Physiologie der Fibrinolyse
2. Pathophysiologie der Fibrinolyse

II. Zielsetzung

III. Material

IV. Methodik

V. Ergebnisse

A. Fibrinolytische Aktivität von Endometrium

1. Dysfunktionelle Blutungen
2. Glanduläre Hyperplasie
3. Uterus myomatosus
4. Collum-Carcinom
5. Corpus-Carcinom
6. Endometriosis uteri interna
7. Ovarialtumoren

B. Fibrinolytische Aktivität von Myometrium

1. Uterus myomatosus
2. Collum-Carcinom
3. Endometriosis uteri interna
4. Ovarialtumoren

VI. Diskussion

VII. Zusammenfassung

Literatur

Lebenslauf

I. Einleitung

1. Physiologie der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse hat als Teilgebiet der modernen Enzymologie in den letzten Jahren größtes klinisches Interesse erlangt. In Analogie zum Gerinnungssystem handelt es sich bei ihr um eine in Phasen verlaufende Reaktion, deren Endstufe zu einem proteolytischen Abbau von Fibrin sowie einer Hemmung seiner Neubildung führt. Die der Fibrinauflösung vorausgehenden mehrstufigen Reaktionsmechanismen weisen eine auffällige biochemische Ähnlichkeit mit denen der Blutgerinnung auf, die im Gegensatz zum funktionellen Antagonismus beider Systeme steht. Sowohl bei der Blutgerinnung als auch bei der Fibrinolyse ist die biologische Aktivität jeweils an ein proteolytisches Ferment gebunden (Thrombin bzw. Plasmin=Fibrinolysin), Beide Fermente liegen im Blut als inaktive Proenzyme vor (Prothrombin bzw. Plasminogen = Profibrinolysin). Sie werden durch Kinasen bzw. Aktivatoren, die sowohl im Blut als auch im Gewebe vorkommen, aktiviert. Analog den im Gerinnungssystem vorhandenen Inhibitoren finden sich im Blutplasma auch physiologische Inhibitoren des fibrinolytischen Systems (32), die überwiegend als Antiplasmine (= Antifibrinolysine) wirksam sind und freies aktives Plasmin (= Fibrinolysin) im strömenden Blut schnell inaktivieren.

Das ausgewogene Zusammenspiel beider Systeme gewährleistet die Aufrechterhaltung des hämostatischen Gleichgewichtes im Rahmen der allgemeinen Homoiostase. Man nimmt an, daß intravasal ständig ein Gerinnungsprozeß abläuft, der durch eine ununterbrochene Fibrinolyse kompensiert wird (23).

Kommt es im gesunden Organismus zu einem erhöhten Gerinnungspotential, so wird dieses gegenregulatorisch durch eine erhöhte Fibrinolyse ausgeglichen.

Darüber hinaus scheint eine weitere wichtige Funktion der Fibrinolyse die Abdichtung der Gefäßwände sowie eine Einflußnahme auf deren Permeabilität zu sein (19, 2o, 23). Auf Grund dessen wird verständlich, daß der Fibrinolyse beim Ablauf einer Entzündung sowie bei der Wundheilung eine nicht zu unterschätzende Rolle, vielleicht sogar d i e Schlüsselstellung, zukommt. Das Gefäßbindegewebe ist, wie ausgedehnte Untersuchungen ergeben haben (6), besonders reich an fibrinolytisch wirksamen Faktoren. Außerdem finden sich Gewebeaktivatoren besonders reichlich in den Gehirnhäuten, im Uterus, in der Nebenniere, in Lymphknoten und Prostata sowie in Schilddrüse und Lunge. Arm an Aktivatoren sind dagegen Leber, Milz und Gehirn (5).

2. Pathophysiologie der Fibrinolyse

Wird der vorstehend erwähnte Homoiostasemechanismus zwischen Blutgerinnung und Fibrinolysemechanismus gestört, so kann daraus

1) erhöhte Gerinnbarkeit (Hyperkoagulabilität)
2) verminderte Gerinnbarkeit (Hypokoagulabilität)
3) gesteigerte fibrinolytische Aktivität (Hyperfibrinolyse)

resultieren.

Pathogenetisch kann es sich bei der gesteigerten Fibrinolyse, die u.a. auch durch Stress-Situationen ausgelöst werden kann, um

a) eine starke Fibrinolyseaktivität bei normalem Antiplasmingehalt,

b) einen Abfall der Plasmininhibitoren (Antiplasmine) ohne wesentliche Plasminvermehrung

handeln. Die Folge können Blutungen sein, die jedoch in der Regel nur dann auftreten, wenn zusätzlich noch Gerinnungsfaktoren, besonders Fibrinogen (z.B. bei einer durch Ausfällung im Gefäßsystem bedingten Afibrinogenämie) und Thrombozyten , verbraucht werden (sogenannte Verbrauchskoagulopathie) (1o). Das ist bei verschiedenen gynäkologisch-geburtshilflichen Ereignissen der Fall, wo es zu ausgesprochenen Fibrinogenmangelblutungen kommen kann. Hierher gehören vor allem vorzeitige Plazentalösung, intrauteriner Fruchttod, Fruchtwasserembolie und postpartale Blutungen.

II. Z i e l s e t z u n g

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, die fibrinolytische Aktivität des Endometriums und Myometriums in Abhängigkeit von der Zyklusphase sowie unter dem Einfluß von Gestagen bei verschiedenartigen gynäkologischen Erkrankungen zu untersuchen. Da für diese Untersuchungen nur das Gewebe von Operationspräparaten und Curettagematerial zur Verfügung steht, fehlen Vergleichsmöglichkeiten zu Endometrium und Myometrium von vollkommen gesunden Frauen. Daher soll versucht werden, die unterschiedliche Höhe des Gehaltes an Aktivatoren sowohl zur Zyklusphase als auch zu der zugrundeliegenden gynäkologischen Erkrankung, die die Indikation zur Operation abgab , in Verbindung zu bringen.

III. M a t e r i a l

Zur Untersuchung gelangten A) Gewebsproben des Endometriums von 112 Frauen und B) Gewebsproben des Myometriums von 1o1 Frauen.

ad A: Bei 17 Frauen mit dysfunktionellen Blutungen wurde das Endometrium allein durch Curettage gewonnen. In allen übrigen Fällen wurde das Endometrium den Operationspräparaten entnommen. Die Einteilung der untersuchten Endometrien nach der klinischen Diagnose war folgendermaßen:

1. Dysfunktionelle Blutungen (17 Fälle)
   Klimakterische Blutungen (4 Fälle)
2. Uterus myomatosus (61 Fälle)
3. Collum-Carcinom (15 Fälle)
4. Corpus-Carcinom (3 Fälle)
5. Endometriosis uteri interna (5 Fälle)
6. Ovarialtumoren (7 Fälle)

ad B: Das Myometrium wurde ausschließlich den Operationspräparaten entnommen. Die Einteilung der untersuchten Myometrien nach klinischen Gesichtspunkten war folgendermaßen:

1. Uterus myomatosus (65 Fälle)
2. Collum-Carcinom (21 Fälle)
3. Endometriosis uteri interna (5 Fälle)
4. Ovarialtumoren (1o Fälle)

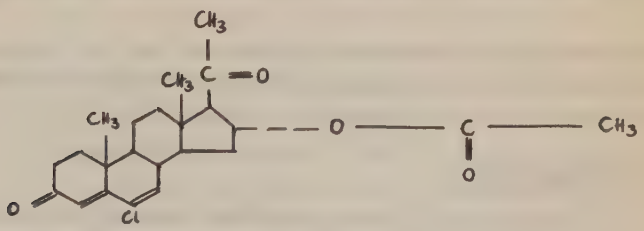
Einem Teil der Patientinnen, die operiert wurden, wurde vor der Operation das Gestagenderivat Chlormadinonazetat verabreicht. Die zugrundeliegende Dia-

gnose war die gleiche wie bei den nicht mit einem Gestagen vorbehandelten Patientinnen:

1. Uterus myomatosus (43 Fälle)
2. Collum-Carcinom (17 Fälle)
3. Ovarialtumoren (5 Fälle)

Von diesen mit Chlormadinonazetat vorbehandelten Patientinnen wurden das Endo- und Myometrium untersucht. Sie sind in der Aufstellung A (Endometrium) und B (Myometrium) mit einbezogen worden und werden mit diesen zusammen besprochen.

Das bereits erwähnte Chlormadinonazetat ist ein Derivat des Progesterons mit der Formel 6-Chlordehydro--17-azetoxyprogesteron und folgender Struktur:



Wissenschaftliche Untersuchungen (15, 25, 35) an zahlreichen operativen Kastratinnen ergaben, daß bei einer vorausgegangenen, dem physiologischen Zyklus angepaßten Dosierung von Äthinylöstradiol insgesamt 2o mg Chlormadinonazetat zur sekretorischen Umwandlung der Uterusschleimhaut erforderlich waren.

Die histologische Untersuchung (35) ergab folgendes Bild: Die Drüsen des Endometriums sind durch Stromadornen eingedrückt, so daß sie im Längsschnitt sägeförmig aussehen. Die Kerne ihrer Epithelien sind rund bis queroval und stehen basal. Basale Vakuolen sind kaum mehr vorhanden. Die Drüsenepithelien enthalten ein Sekret, das sich in das Lumen der Drüsen

ergießt und reichlich Glykogen enthält. Im Stroma findet sich bei dieser Dosierung schon eine kräftige deziduale Reaktion mit Glykogen in den Zellen. Die Spiralarterien sind stark gewunden. Bei der Anwendung von Chlormadinonazetat zeigte das Endometrium ein gutes Gleichgewicht von Stroma und Drüsen, welches qualitativ praktisch der Wirkung des genuinen Progesterons entspricht. Eine Erhöhung der Chlormadinonazetatdosis auf 3o mg bewirkte zwar eine noch stärkere Umwandlung zu großen Dezidualzellen, die Transformation der Drüsen erfuhr jedoch keine weitere Steigerung (35).

IV. M e t h o d i k

Für unsere Untersuchungen verwandten wir die Fibrinplattenmethode nach ASTRUP und MÜLLERTZ (1952). Hierzu waren folgende Reagenzien erforderlich:

Fibrinogenlösung

Wir verwandten ein hochgereinigtes Rinderfibrinogenpräparat der Behringwerke AG Marburg-Lahn, das adsorptiv gebundenes Plasminogen enthielt. Daraus stellten wir eine o,24%ige Fibrinogenlösung her. Zu diesem Zweck wurde der Inhalt eines Originalröhrchens von 6o mg Fibrinogen-Trockensubstanz mit 25 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung (o,9%ig) versetzt. Um eine maximale Wasserlöslichkeit des Fibrinogens zu erreichen, erwies sich folgendes Vorgehen als zweckmäßig: Nach Zugabe von lo ml physiologischer Kochsalzlösung zu einem Originalröhrchen von 6o mg Fibrinogen wurde dieser Ansatz in einen Thermostaten bei 37°C gebracht, die Spontanquellung abgewartet und anschließend durch vorsichtiges Umschütteln versucht, die noch ungelösten Anteile in Lösung

zu bringen. Nach Zugabe weiterer 15 ml physiologischer Kochsalzlösung war die Lösung gebrauchsfertig und wurde bis zur Weiterverwendung in einem abgedeckten Gefäß bei + 4°C aufbewahrt.

Thrombinlösung

Ähnlich verfuhren wir bei der Herstellung von Thrombinlösung. Verwendung fand ein hochgereinigtes Test-Thrombin-Präparat der Behringwerke AG Marburg-Lahn. Für unseren Zweck lösten wir den Inhalt von 2 Originalröhrchen (je 6o NIH Einheiten Testthrombin) in 12 ml einer o,2 m $CaCl_2$-Lösung. Diese Lösung wurde ebenfalls bis zur Verwendung bei etwa 4°C aufbewahrt.

KSCN-Lösung (2-molar) nach ASTRUP und ALBRECHTSEN (1957)

Herstellung der Rinderfibrinplatten (modifizierte Methode nach ASTRUP und MÜLLERTZ, 1952)

Zur Herstellung von Standard-Fibrinplatten (9) wählten wir die auch in der Bakteriologie gebräuchlichen Petrischalen von 1o cm Durchmesser, die vor Gebrauch bei 14o°C trocken sterilisiert wurden. Die vorherige Sterilisierung war deshalb erforderlich, weil bei Verwendung unsteriler Geräte die Bildung unspezifischer bakterieller Proteasen möglich ist. Sämtliche Schalen waren in Form und Größe gleich und wiesen einen planparallelen Boden auf.
2 ml der Thrombin-$CaCl_2$-Lösung (1o E/ml) und 4 ml der o,24%igen Fibrinogenlösung wurden zusammen in ein vorgekühltes Reagenzglas gegeben, durch vorsichtiges Schütteln gemischt (Vermeidung von Luftblasen) und anschließend sofort in die vorgekühlten Platten gegossen. Nach 15 Minuten hatte sich das Fibrin-Gel genügend gefestigt, so daß es mit der Test-

lösung beimpft werden konnte. Die Platten wurden dann sofort abgedeckt, um ein Austrocknen des Fibrinfilms zu vermeiden. Verwendung fanden sowohl unmittelbar vor den Versuchen hergestellte Platten als auch solche, die bis zu 4o Stunden bei +4°C aufbewahrt worden waren. Unterschiede hinsichtlich der Empfindlichkeit des Films konnten bei Parallelversuchen nicht festgestellt werden.

Herstellung und Austestung des KSCN-Extraktes

Zur Verarbeitung und Testung gelangte frisches oder über kurze Zeit bei -2o°C eingefrorenes Gewebe. Zuvor hatten wir uns durch Parallelversuche vergewissert, daß es durch den Vorgang des Einfrierens zu keinen fibrinolytischen Aktivitätsverlusten gekommen war. Bei der Gewebsaufbereitung gingen wir folgendermaßen vor:
Aus den exstirpierten Uteri wurde post operationem Endo- und Myometrium mit dem Skalpell entnommen und in physiologische Kochsalzlösung gebracht. Anschliessend wurde das Gewebe in hypotoner NaCl-Lösung gewaschen. Dieses Vorgehen diente der Entfernung von Blut, das mit seiner Fibrinolysokinase die Werte der von uns getesteten Gewebsfibrinolysokinase beeinflußt hätte. Danach wurde das von Blut gereinigte Gewebe zwischen Filterpapieren getrocknet, gewogen und nach Einbringen in eine 2 m KSCN -Lösung im Verhältnis 1 : 1o homogenisiert. Die Extraktion in KSCN wurde von ASTRUP und ALBRECHTSEN 1957 angegeben. Die Autoren hatten durch ihre Untersuchungen festgestellt, daß KSCN eine spezielle Löslichkeit für die weitgehend wasserunlöslichen zellulären Fibrinolyseaktivatoren besitzt.

Theoretische Erläuterungen zum Wirkungsmechanismus des Fibrinplattentests

Da es bis heute nicht gelungen ist, Rinderfibrinogen profibrinolysinfrei herzustellen (29), enthielten die so gewonnenen Platten außer Fibrin auch Profibrinolysin. Zeigte die Standard-Platte - auch Fibrin-Profibrinolysin-Platte genannt - nach Beimpfung eine Lysis, so konnte dies auf drei verschiedenen Wirkungsmechanismen beruhen:

1) Auf einer Lysis des Substratfibrins durch das Fibrinolysin der Testsubstanz

2) Auf der Wirkung unspezifischer proteolytischer Enzyme (bakterielle Proteinasen, Trypsin und Chymotrypsin), durch die es zu einem fibrinolytischen Effekt kommen kann

3) Auf der Umwandlung der in der Testlösung vorhandenen Profibrinolysokinase in Fibrinolysokinase, die das Profibrinolysin des Substrates zu Fibrinolysin umwandelt, welches wiederum das Substratfibrin lysiert.

Eine Differenzierung dieser drei Möglichkeiten ist durch die Fibrinplattenmethode mit bovinem Hitzefibrin (29) gegeben. Bei dieser sogenannten Hitzeplatte wird das Substrat-Profibrinolysin durch 3o Minuten langes Erhitzen bei 85°C inaktiviert. Bei unseren Testreihen fanden wir beim Beimpfen der Hitzeplatten mit der Testlösung nach 24stündiger Bebrütungszeit keine Lysis. Folglich konnte angenommen werden, daß in unseren Testlösungen kein Fibrinolysin vorhanden war. Ebenso wurde damit das Vorhandensein unspezifischer fibrinolytischer Fermente ausgeschlossen. Eine Substratlysis auf den Fibrin-Profibrinolysin-Platten konnte daher nur von der Fibrinolysokinase der Testlösung herrühren. Durch sie wird

das Profibrinolysin des Substrates zu Fibrinolysin umgewandelt, welches wiederum auf das Fibrin einwirkt und eine Spaltung bis zu Polypeptiden erzeugt (42).

Auswertung des Fibrinplattentests

Die Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität erfolgte exakt 24 Stunden nach dem Beimpfen der Fibrinplatten durch Ausmessen des vom Testtropfen verursachten Lysehofes. Zu diesem Zweck wurden die beiden größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser mit dem Stechzirkel ausgemessen. Aus dem arithmetischen Mittelwert wurde der Flächeninhalt des Hofes errechnet. Nach den Untersuchungen von ASTRUP und ALBRECHTSEN (8) steht die an den Impfstellen aufgetretene Größe des lytischen Hofes, sofern eine Lyse auf der Hitzeplatte ausgeschlossen werden konnte, in einem direkt proportionalen Verhältnis zur Menge der in der Testlösung enthaltenen Fibrinolysokinase. Unberücksichtigt bleibt dabei allerdings das Ausmaß der an der Reaktion beteiligten Inhibitoren. Der Fibrinplattentest ist daher nur in begrenztem Maße ein quantitativer Test. Zusätzliche Ungenauigkeiten waren dadurch bedingt, daß trotz exakten Ausmessens der beiden größten Durchmesser nicht genau auf die Lysefläche geschlossen werden konnte, da der Lysishof nicht immer kreisrund war.

V. Ergebnisse

A. Die fibrinolytische Aktivität von Endometrium

Untersucht wurde die gewebsgebundene fibrinolytische Aktivität des Endometriums in Abhängigkeit von der Zyklusphase und unter dem Einfluß von Chlormadinonazetat. In allen Fällen wurde die Zyklusphase histologisch gesichert.

Eine Übersicht über die gesamten Untersuchungen am Endometrium ist auf Tabelle I gegeben. Es wurde eine Unterteilung nach Altersgruppen, Diagnosen und histologischem Gewebsbild vorgenommen. Aus unserer Zusammenstellung geht hervor, daß in fast allen Fällen die fibrinolytische Aktivität des Endometriums in der Sekretionsphase höher ist als in der Proliferationsphase. Im Vergleich dazu finden sich unter Chlormadinonazetat wesentlich niedrigere Werte, obwohl histologisch das gleiche Gewebsbild vorliegt.

Grundsätzlich kann man sagen, daß die Werte in Abhängigkeit von der Diagnose stark schwanken und daß jenseits des 5o. Lebensjahres ein Abfall der fibrinolytischen Aktivität zu verzeichnen ist.

Im folgenden sollen die verschiedenen Diagnosen einzeln aufgeschlüsselt und besprochen werden.

Tab. I Vergleichende Zusammenstellung unserer Untersuchungen am Endometrium. Fallzahl jeweils in Klammern.

Alter	Diagnose	Proliferationsphase	Sekretionsphase	Sekret. phase nach CMA* Behandl.	Prolif. phase	Glandul. Hyperplasie	Atroph. Endometrium
19-3o	Ca colli	(1)256					
	Funkt.Bl.	(6)5o2	(2)354				
31-4o	Myom	(1)32o	(5)392	(3)314	(1)342		
	Ca colli		(1)324	(2)16o			
	Endometr.	(1)475					
	Funkt.Bl.	(2)454	(4)582				
41-45	Myom	(7)331	(9)544	(3)297	(2)314		
	Ca colli		(1)437	(2)345			
	Endometr.	(2)284					
	Funkt.Bl.	(1)289	(2)473				
	Klim.Bl.	(1)156					
46-5o	Myom	(7)358	(5)5o3	(5)33o (1)38o**	(1)441		
	Ca colli	(2)312	(1)418	(2)4o1			(1)256 CMA
	Endometr.	(2)436					
	Klim.Bl.	(1)21o					
	Ov.Tumor	(1)552		(1)196			
51-6o	Myom	(5)266	(3)251	(4)426			
	Ca colli		(1)391	(2)365			(1)289
	Klim.Bl.	(2)23o				(3)433	
	Ov.Tumor			(1)441			(2)5o9
üb.6o	Blutg.					(1)44o	
	Ca corp.						(3)237
	Ov.Tumor	(1)361					(1)6oo

* CMA = Chlormadinonazetat

** gleichzeitiges Vorliegen einer gland.-cyst. Hyperplasie

Zahlen = durchschnittl. Lysehöfe

1. Dysfunktionelle Blutungen

Von 17 untersuchten Frauen mit dysfunktionellen Blutungen wies das Endometrium bei 9 Frauen eine Proliferationsphase (Tab.II) und bei 8 Frauen eine Sekretionsphase (Tab.III) auf.

a) Endometrien der Proliferationsphase bei dysfunktionellen Blutungen ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Die während der Proliferationsphase gemessene fibrinolytische Aktivität lag im Durchschnitt bei 468 mm^2/24h, während die in der Sekretionsphase gemessene bei 498 mm^2/24h lag. Außerhalb der physiologischen Streubreite bei den untersuchten Endometrien der Proliferationsphase lag der Wert einer 42jährigen Patientin, die bisher einen Zyklus von 25 Tagen gehabt hatte und erst seit kurzer Zeit an unregelmäßigen Blutungen litt. Die fibrinolytische Aktivität betrug hier nur 289 mm^2/24h. In den von uns auf Tabelle I willkürlich eingeteilten Altersgruppen zeigten sich mit steigendem Alter fallende fibrinolytische Aktivitäten. Die genauen durchschnittlichen Werte lagen in den Altersgruppen

19 bis 3o Jahre (6 Fälle)	bei 5o2 mm^2/24h
31 bis 4o Jahre (2 Fälle)	bei 454 mm^2/24h
45 Jahre (1 Fall)	bei 289 mm^2/24h

Tab. II Fibrinolytische Aktivität von Proliferationsphasenschleimhaut bei dysfunktionellen Blutungen. Fibrinplattenmethode.
(Zahlen = Lysefläche in $mm^2/24h$)

Alter	Diagnose	Zyklus vor Einsetzen d. Blutungsanomalie	Histolog. Gewebsbild	Lysis
19	Azyklische Blutungen	28/5	Proliferation 15.Zyklustag	4oo
22	Dauerblutg. seit 17 Tg.	28/4-14	Proliferation 17.Zyklustag	675
24	Azykl.Blutg. Schmierblg. seit 16 Tg.	31-34/5-6	Proliferation z.T.cyst.erw. Drüsen. L.R.vor 4 1/2 Monaten	418
26	Dauerblutung	28/5	Proliferation	484
29	Azyklische Blutungen	28-32/4-5	Proliferation 17.Zyklustag	598
29	Dauerblutung	25-3o/6-7 sehr unregelmäßig	Proliferation	437
35	Azyklische Blutungen	unregelmäßig	Proliferation 42.Zyklustag seit d.L.R.	378
4o	Hypermenorrhoe	28/5	Proliferation 37.Zyklustag	529
42	Azyklische Blutungen	25/8	Proliferation 5o.Zyklustag	289
Arithmet. Mittel				468

b) Endometrium der Sekretionsphase bei dysfunktionellen Blutungen ohne Chlormadinonazetatbehandlung

In der Gruppe der Sekretionsphasenendometrien fiel ein niedriger Wert von 288 mm^2/24h bei einer 25jährigen Patientin auf, die bei einem 28- bis 31tägigen Zyklus über Hypermenorrhoen klagte. Hingegen fand sich in derselben Gruppe ein sehr hoher Wert von 900 mm^2/24h bei einer 34jährigen Patientin mit azyklischer Hypermenorrhoe. Die Beobachtung der fallenden Tendenz der fibrinolytischen Aktivität mit steigendem Alter konnte bei den Sekretionsphasenendometrien erst jenseits des 41.Lebensjahres gemacht werden. Die durchschnittlichen Werte in den einzelnen Altersgruppen schlüsseln sich folgendermaßen auf:

19 bis 30 Jahre (2 Fälle)	354 mm^2/24h
31 bis 40 Jahre (4 Fälle)	582 mm^2/24h
41 bis 45 Jahre (2 Fälle)	473 mm^2/24h

Bei einem Vergleich zwischen Tabellen II und III fällt auf, daß die bei dysfunktionellen Blutungen gemessene fibrinolytische Aktivität des Endometriums in der Sekretionsphase wenig höher ist als in der Proliferationsphase (498 mm^2/24h gegenüber 468 mm^2/24h).

Hinsichtlich der Diagnosestellung sei erwähnt, daß die Diagnose "dysfunktionelle Blutung" bei den von uns untersuchten Patientinnen erst dann gestellt wurde, wenn durch Curettage eine Terrainstörung (Entzündung, Endometriose, Polypen, Myome oder Carcinome) ausgeschlossen werden konnte. Das zur Untersuchung gelangende Gewebe wurde durch Strichcurettage gewonnen. Nach der Curettage wur-

Tab. III Fibrinolytische Aktivität von Sekretionsphasenschleimhaut aus unregelmäßigen Zyklen bei funktionellen Blutungen

Alter	Diagnose	Histologisches Gewebsbild	Zyklus	Lysis
25	Zyklische Hypermenorrhoe	Sekretionsphase 23.Zyklustag	28-31/ 8-1o	288
27	Prämenstr. Schmierbl.	Sekretionsphase 25.Zyklustag	26-27/4	42o
32	Hypermenorrhoe	Menstrueller Zerfall 28.Zyklustag	26-28/5	46o
34	Azyklische Hypermenorrhoe	Sekretionsphase 21.Zyklustag	25-28/5	9oo
35	Azyklische Blutungen	Sekretionsphase 52.Zyklustag seit L.R.	unregelmäßig	525
39	Azyklische Blutungen	Sekretionsphase 4o.Zyklustag	28/3	442
41	Schmierblutungen	Sekretionsphase 21.Zyklustag	28/4-5	525
43	Postmenstr. Schmierbl.	Sekretionsphase 17.Zyklustag	28/4	42o
Arithmet. Mittel				498

den die Patientinnen in den meisten Fällen einer Hormonbehandlung unterzogen. Bei Blutungen, die auf eine Hormonbehandlung nicht befriedigend ansprachen, mußte nach Ausschluß einer echten hämorrhagischen Diathese an eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse gedacht werden. Diese Überlegung wird durch die Tatsache gestützt, daß, wie auch unsere Untersuchungen beweisen, die bei Blutungsanomalien gewonnenen Endometrien hohe fibrinolytische Aktivität besitzen.

c) Fibrinolytische Aktivität des Endometriums bei klimakterischen Blutungen ohne glanduläre Hyperplasie

Insgesamt wurde das Endometrium von 4 Frauen, die sich im Klimakterium befanden und unter azyklischen Blutungen litten, untersucht. Das Untersuchungsmaterial wurde durch Strichcurettage gewonnen. Bei 3 Frauen befand sich das Endometrium in der Proliferationsphase. Im vierten Fall handelte es sich um eine 52jährige Frau, die vor 6 1/2 Monaten ihre letzte Regelblutung hatte. Im Curettagematerial fand sich fast nur Cruor mit vereinzelten kleinen Drüsenfragmenten sowie unverdächtigen Plattenepithelstreifen. In allen vier Fällen fanden sich minimale fibrinolytische Aktivitäten, deren arithmetisches Mittel bei 2o7 $mm^2/24h$ lag (s.Tab.IV).

Tab. IV Fibrinolytische Aktivität von Endometrium bei klimakterischen Blutungen. Lyseaktivität = Lysefläche in $mm^2/24h$

Alter	Klinische Diagnose	Histologisches Gewebsbild	Lysis
44	Klimakter. Blutung	Proliferation Zyklusform 28/4-6	156
48	Klimakter. Blutung	Proliferation Zyklus unregelmäßig	21o
51	Klimakter. Dauer-blutung	Proliferation Zyklusform 28/8 14.Zyklustag	256
52	Klimakter. Blutung	Cruor,einz.kl.Drüs. fragmente. 28/5-6 L.R.vor 6 1/2 Mon.	2o4
Arithmet. Mittel			2o7

2. Glanduläre Hyperplasie

a) Endometrien bei glandulärer Hyperplasie ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Insgesamt wurde das Endometrium von vier Frauen untersucht. In drei Fällen wies das Endometrium eine glanduläre Hyperplasie und in einem Fall eine Basalishyperplasie auf.

Im ersten Fall handelte es sich um eine 51jährige Patientin, die sich seit 4 Monaten in der Menopause befand, jedoch seit 29 Tagen eine in der Intensität schwankende Dauerblutung hatte. Das

Tab. V Fibrinolytische Aktivität von hyperplastischen Endometrien.
Lyseaktivität = Lysefläche in $mm^2/24h$

Alter	Diagnose	Histolog. Befund	Gestafortin-behandl.	Lysis
49	Uterus myomatosus	Glandulär-cyst.Hyperplasie Adenomyosis interna	6o mg (2o mg/d)	38o
51	Uterus myomatosus	Basalishyperplasie Adenomyosis interna i.d.Ovarien: atret.Follik. Corp.lut. in Rückbildung	ø	442
51	Azykl.Blt. Dauerblt. seit 1 Mon.	Prolif. leichte gl. Hyperpl. L.R.v.4 Mon., 6 Tagen	ø	437
53	Corpuspolypen	Glanduläre Hyperplasie	ø	42o
64	Corpuspolypen	Glanduläre Hyperplasie	ø	44o
Arithmet. Mittel				435

durch Curettage gewonnene Endometrium befand sich in der Proliferationsphase und wies eine leichte glanduläre Hyperplasie auf. Die gemessene fibrinolytische Aktivität betrug 437 mm^2/24h.

Bei einer 53- und einer 64jährigen Patientin, die sich beide in der Postmenopause befanden, wurden Corpuspolypen diagnostiziert. Die histologische Untersuchung des Endometriums ergab in beiden Fällen eine glanduläre Hyperplasie, deren Ursache nicht abgeklärt werden konnte. Die fibrinolytische Aktivität lag mit Werten von 42o mm^2/24h und 44o mm^2/24h ziemlich hoch.

Im vierten Fall handelte es sich um eine 51jährige Patientin, die sich seit 3 Monaten in der Menopause befand und wegen eines Uterus myomatosus operiert worden war. Neben einer Endometriosis uteri interna wurde histologisch eine Basalishyperplasie diagnostiziert. Die fibrinolytische Aktivität der Basalisanteile lag mit 442 mm^2/24h sehr hoch.

Das arithmetische Gesamtmittel betrug 435 mm^2/24h.

b) Endometrium bei glandulärer Hyperplasie unter Chlormadinonazetatbehandlung

In nur einem Fall wurde einer Patientin vor der Operation drei Tage lang peroral 2o mg/d Chlormadinonazetat verabreicht. Es handelte sich um eine 49jährige Frau, die sich seit 4 Monaten in der Menopause befand und bei der neben einer glandulär-cystischen Hyperplasie eine Endometriosis uteri interna bei Uterus myomatosus dia-

gnostiziert worden war. Das post operationem gewonnene Endometrium wies trotz Gestagentherapie (verabreichte Gesamtdosis 6o mg Chlormadinonazetat) eine glandulär-cystische Hyperplasie auf. Die gemessene fibrinolytische Aktivität lag bei 38o $mm^2/24h$.

Ergebnisse bei glandulärer Hyperplasie

Bei einem Vergleich der fibrinolytischen Aktivitäten untereinander fällt auf, daß die Werte, die bei den unbehandelten Endometrien gemessen wurden, in jedem Fall höher liegen als in dem Fall, in dem mit Chlormadinonazetat vorbehandelt worden war (s.Tabelle V). Möglicherweise könnte man daraus schließen, daß Verabfolgung von Gestagenen bei glandulärer Hyperplasie die fibrinolytische Aktivität - wenn auch nur gering - absinken läßt und sich vielleicht dadurch der hämostyptische Effekt bei Gestagentherapie erklären läßt.

Inwieweit die im zweiten und dritten Fall beschriebenen Corpuspolypen die fibrinolytische Aktivität haben ansteigen lassen, läßt sich nicht mit letzter Sicherheit sagen.

3. Uterus myomatosus

Untersucht wurde die fibrinolytische Aktivität des Endometriums bei Uterus myomatosus 1) ohne Chlormadinonazetatbehandlung, 2) mit Chlormadinonazetatbehandlung. Die jeweilige Zyklusphase des Endometriums wurde durch histologische Untersuchung gesichert.

a) Endometrien der Proliferationsphase bei Uterus myomatosus ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Wie aus der Übersichtstabelle VI hervorgeht, wurden 2o Endometrien der Proliferationsphase bei Uterus myomatosus untersucht. Die durchschnittlich gemessenen fibrinolytischen Aktivitäten lagen in den Altersgruppen 31 bis 4o Jahre und 41 bis 45 Jahre bei 32o mm^2/24h und 331 mm^2/24h. In der Altersgruppe 46 bis 5o Jahre stieg die Lyseaktivität auf 358 mm^2/24h an, um in der Gruppe über 51 Jahre auf 266 mm^2/24h abzufallen. Das arithmetische Gruppenmittel lag bei 324 mm^2/24h.

b) Endometrien der Sekretionsphase bei Uterus myomatosus ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Insgesamt wurden 22 Endometrien der Sekretionsphase untersucht. Die Patientinnen waren zwischen 34 und 53 Jahre alt. Während die fibrinolytische Aktivität in der Altersgruppe von 31 bis 4o Jahre 392 mm^2/24h betrug, stieg sie in der mittleren Gruppe der 41- bis 45jährigen auf einen Höchstwert von 544 mm^2/24h an, um in der Altersgruppe 46 bis 5o Jahre auf 5o3 mm^2/24h und danach in der Altersgruppe über 51 Jahre

Tab. VI Die fibrinolytische Aktivität (gemessen an der Fibrinplattenlysefläche in $mm^2/24h$) von Endometrium der Proliferations- und Sekretionsphase ohne Chlormadinonazetatbehandlung. In Klammern das jeweilige Alter der Patientin.

Altersgruppe	Proliferationsphase	Sekretionsphase
31-4o Jahre	32o (38)	225 (34) 625 (36) 324 (38) 462 (39) 324 (39)
Arithm.Mittel	32o	392
41-45 Jahre	289 (41) 3o6 (41) 442 (43) 324 (43) 255 (45) 342 (45) 361 (45)	441 (41) 6o8 (41) 725 (41) 4oo (41) 529 (41) 234 (42) 9oo (43) 483 (44) 575 (45)
Arithm.Mittel	331	544
46-5o Jahre	42o (46) 38o (46) 462 (46) 3o6 (47) 196 (47) 323 (49) 42o (5o)	624 (46) 624 (47) 196 (48) 36o (48) 713 (5o)
Arithm.Mittel	358	5o3
51-6o Jahre	289 (51) 285 (52) 21o (52) 256 (54) 288 (56)	111 (51) 352 (52) 289 (53)
Arithm.Mittel	266	251
Gesamtmittel	324	46o

auf einen minimalen Wert von 251 mm^2/24h abzufallen. Das arithmetische Gruppenmittel lag bei 46o mm^2/24h.

c) Endometrien bei Uterus myomatosus unter Chlormadinonazetatbehandlung mit sekretorischer Umwandlung

In insgesamt 19 Fällen wurde Endometrium von Patientinnen untersucht, denen vor der Operation peroral über 3 bis 4 Tage - in einzelnen Fällen bis zu 11 Tagen - Chlormadinonazetat in Dosen von 6, 1o und 2o mg/d verabreicht worden war. Die Hormonapplikation erfolgte also uneinheitlich. Nur in 15 von 19 Fällen wurde durch die Behandlung mit Chlormadinonazetat eine sekretorische Umwandlung am Endometrium erzielt (Tab.VII). Die fibrinolytische Aktivität lag in der Gruppe der 31- bis 4ojährigen bei 314 mm^2/24h, fiel bei den 41- bis 45jährigen auf einen Wert von 297 mm^2/24h ab, um in der Gruppe 46 bis 5o Jahre auf 33o mm^2/24h und danach in der Gruppe über 51 Jahre auf einen relativ hohen Wert von 426 mm^2/24h anzusteigen. Das arithmetische Gruppenmittel lag hier bei 345 mm^2/24h.

d) Endometrien bei Uterus myomatosus unter Chlormadinonazetatbehandlung ohne sekretorische Umwandlung

In 4 von 19 untersuchten Fällen wurde mit Chlormadinonazetatbehandlung keine sekretorische Umwandlung am Endometrium erzielt (Tab.VIII).

Im ersten Fall handelte es sich um eine 4ojährige

Tab. VIII Fibrinolytische Aktivität von Endometrien unter Gestagentherapie mit sekretorischer Umwandlung. Lyseaktivität = Lysefläche in $mm^2/24h$.

Altersgruppe	Alter	Zyklusformel	Op.am ? Zyklus-Tg	Diagnose	vor Op. appl.CMA-Dosis	Lysis
31-4o	33	28/3-4	26	Ut.myomat.	3omg (6mg/d)	24o
	38	3o/5-6	28	Ut.myomat.	3omg (1omg/d)	342
	39	26/8-1o	22	Ut.myomat.	6omg (2omg/d)	36o
Mittelwert						314
41-45	42	28/6	2o	Ut.myomat.	6omg (2omg/d)	324
	43	26/3-4	24	Ut.myomat.	4omg (2omg/d)	342
	45	28/8	27	Ut.myomat.	12omg	224
Mittelwert						297
46-5o	46	28/4-5	23	Ut.myomat.	8omg (2omg/d)	45o
	48	28/5-6	15	Ut.myomat.	24mg (6mg/d)	144
	48	unreg./7	47	Ut.myomat.	14omg (2omg/d)	441
	49	28/4	18	Ut.myomat.	4omg (2omg/d)	289
	5o	14-2o/7-14	33	Ut.myomat.	22omg (2omg/d)	324
Mittelwert						33o
51-6o	51	28/5-6	22	Ut.myomat.	6omg (2omg/d)	256
	51	28-42/7-8	13	Ut.myomat.	48mg (12mg/d)	342
	52	3o-31/3-4	17	Ut.myomat.	6omg (1omg/d)	6oo
	56	28/4-5	3o	Ut.myomat.	17omg (8 Tg.2omg/d 1 Tg.1omg/d)	5o4
Mittelwert						426
Gesamtmittel						345

Frau mit regelmäßigem 28tägigem Zyklus, die vom 9. bis 11. Zyklustag täglich 1o mg Chlormadinonazetat bekommen hatte und bei der am 12. Zyklustag die Uterusexstirpation vorgenommen worden war. Die fibrinolytische Aktivität des Endometriums betrug 342 mm^2/24h.

Die zweite Patientin, eine 41jährige Frau mit 3otägigem Zyklus, nahm vom 11. bis 15. Zyklustag täglich 2o mg Chlormadinonazetat ein. Hier wurde anschließend am 16. Zaklustag der Uterus exstirpiert. Die fibrinolytische Aktivität betrug 324 mm^2/24h.

Bei der dritten Patientin, einer 42jährigen Frau, die angeblich bisher einen 3otägigen Zyklus gehabt hatte, war die Periode bereits 5 Tage überfällig. Sie erhielt in der Folge 4 Tage lang 2o mg Chlormadinonazetat täglich (v. 35. bis 39. Zyklustag), ohne daß in dieser Zeit die Periode eingetreten war. Einen Tag später, also am 4o. Zyklustag, wurde hier die Uterusexstirpation vorgenommen. Die fibrinolytische Aktivität des Endometriums lag hier bei 3o4 mm^2/24h.

Im vierten Fall handelte es sich um eine 48jährige Patientin, die sich bereits im Klimakterium befand und einen unregelmäßigen Zyklus hatte (Zyklusdauer 21 bis 3o Tage). Sie wurde vom 8. bis 1o. Zyklustag täglich mit 1o mg Chlormadinonazetat behandelt. Die fibrinolytische Aktivität lag hier mit 441 mm^2/24h ziemlich hoch.

Tab. IX Fibrinolytische Aktivität von Endometrien unter Gestagentherapie ohne sekretorische Umwandlung

Fibrinplattenmethode (Werte = Lysefläche in $mm^2/24h$)

Alter	Zyklus-formel	Op. am ? Zykl. Tag	Diagnose	vor Op. appl. Gesamtdosis	Lyse-akti-vität
4o	28/8-1o	12	Ut.myomat.	3omg (1omg/d)	342
41	3o/6	16	Ut.myomat.	8omg (2omg/d)	324
42	3o/3-4	4o	Ut.auctus, Desc.ut. et vag.	8omg (2omg/d)	3o4
48	21-3o/4-5	11	Ut.myomat.	3omg (1omg/d)	441
Arithmet.Mittel					353

Ergebnisse bei Uterus myomatosus

Die durchschnittliche fibrinolytische Aktivität der Endometrien in der Proliferationsphase betrug 324 mm^2/24h gegenüber 46o mm^2/24h in der Sekretionsphase. Innerhalb der Sekretionsphase fiel auf, daß bei Frauen im Alter zwischen 41 und 45 Jahren die Lysiswerte auffallend hoch waren (544 mm^2/24h).
Während die durchschnittliche fibrinolytische Aktivität bei den mit Chlormadinonazetat behandelten sekretorisch umgewandelten Endometrien 345 mm^2/24h betrug, lag der Wert der unter Chlormadinonazetatbehandlung sekretorisch nicht umgewandelten Endometrien bei 353 mm^2/24h (Tab.IX).

Tab. X Die fibrinolytische Aktivität (gemessen an der Fibrinplattenlysefläche in mm^2/24h) von Endometrien aus der Proliferations- und Sekretionsphase sowie unter dem Einfluß von Chlormadinonazetat. Klinische Diagnose in allen Fällen: Uterus myomatosus (Fälle mit glandulär-cystischer Hyperplasie ausgenommen). In Klammern das jeweilige Alter der Patientin.

Altersgruppe	Proliferationsphase	Sekretionsphase	CMA-Beh. Sekr.Ph.	CMA-Beh. Prolif.Ph.
31-4o J.	32o (38)	225 (34) 625 (36) 324 (38) 462 (39) 324 (39)	24o (33) 342 (38) 36o (39)	342 (4o)
Arithm. Mittel	32o	392	314	342
41-45 J.	289 (41) 3o6 (41) 442 (43) 324 (43) 255 (45) 342 (45) 361 (45)	441 (41) 6o8 (41) 725 (41) 4oo (41) 529 (41) 234 (42) 9oo (43) 483 (44) 575 (45)	324 (42) 342 (43) 224 (45)	324 (41) 3o4 (42)
Arithm. Mittel	331	544	277	314
46-5o J.	42o (46) 38o (46) 462 (46) 3o6 (47) 196 (47) 323 (49) 42o (5o)	624 (46) 624 (47) 196 (48) 36o (48) 713 (5o)	45o (46) 144 (48) 441 (48) 289 (49) 324 (5o)	441 (48)
Arithm. Mittel	358	5o3	33o	441
51-6o J.	289 (51) 285 (52) 21o (52) 256 (54) 288 (56)	111 (51) 352 (52) 289 (53)	342 (51) 256 (51) 6oo (52) 5o4 (56)	
Arithm. Mittel	266	251	426	
Gesamtmittel	324	46o	345	353

4. Collumcarcinom

Untersucht wurden insgesamt 15 carcinomfreie Endometrien von histologisch gesicherten Collumcarcinomen verschiedener Ausbreitungsstadien.

a) Endometrien der Proliferationsphase bei Collumcarcinom ohne Chlormadinonazetatbehandlung

In drei Fällen befand sich das Endometrium in Proliferationsphase. Neben noch regelmäßigem, in einem Falle monophasischen Zyklus lag in zwei Fällen ein Stadium II und in einem Fall ein Stadium I vor. Das arithmetische Mittel der Lyseaktivität dieser drei Fälle lag bei 293 $mm^2/24h$. Eine Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium oder Alter konnte nicht festgestellt werden.

b) Endometrien der Sekretionsphase bei Collumcarcinom ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Bei den vier untersuchten Sekretionsphasen-Endometrien lag in drei Fällen Stadium II und in einem Fall Stadium III vor. Die durchweg hohe fibrinolytische Aktivität ließ keine Altersabhängigkeit erkennen. Das arithmetische Mittel betrug hier 392 $mm^2/24h$.

c) Endometrien der Sekretionsphase bei Collumcarcinom unter Chlormadinonazetatbehandlung

In sechs mit Chlormadinonazetat vorbehandelten Fällen lag transformierte Schleimhaut (Sekretionsphase) vor. Die Patientinnen waren zwischen

37 und 48 Jahre alt. Die mittlere fibrinolytische Aktivität lag bei 33o mm^2/24h. Es konnte weder eine Altersabhängigkeit noch eine Abhängigkeit vom Carcinom-Ausbreitungsstadium festgestellt werden. Ebenso war die Höhe der verabreichten Chlormadinonazetatdosis ohne Einfluß auf die fibrinolytische Aktivität.

d) Endometrium bei Collumcarcinom in der Postmenopause

Bei zwei nicht in der Tabelle aufgeführten Patientinnen im Alter von 5o und 54 Jahren, die sich beide in der Postmenopause befanden und bei denen jeweils ein Collumcarcinom der Gruppe I vorlag, wurde vergleichsweise - in einem Fall mit, im anderen ohne Chlormadinonazetatvorbehandlung - das intakte Endometrium untersucht. Im Fall der 54jährigen Patientin wurde mit einer Gesamtdosis von 4o mg (2o mg /d) vorbehandelt. Das nach der Operation gewonnene carcinomfreie Endometrium war atrophisch und wies eine Lyseaktivität von 289 mm^2/24h auf. Bei der 5ojährigen nicht vorbehandelten Patientin lag histologisch eine Basalishyperplasie des Endometriums vor. Die fibrinolytische Aktivität betrug hier nur 256 mm^2/24h.

Ergebnisse bei Collumcarcinom

Vergleicht man auf Tabelle XI die fibrinolytische Endometriumaktivität bei den Collumcarcinomen der

verschiedenen Ausbreitungsstadien miteinander, so findet man bei ausgedehnteren Fällen zum Teil um weniges stärkere Lysen, ohne daß dieser Unterschied jedoch signifikant wäre. Hinsichtlich des Alters und der Chlormadinonazetatdosis konnte keine Abhängigkeit nachgewiesen werden. Im Vergleich zu der lytischen Aktivität des Endometriums bei Uterus myomatosus liegen die Werte im ganzen gesehen absolut niedriger, zeigen aber in der Relation die gleichen Unterschiede: Stärkste fibrinolytische Aktivität in der Sekretionsphase (392 mm^2/24h), mittlere bei Chlormadinonazetatbehandlung (33o mm^2/24h), verminderte in der Proliferationsphase (293 mm^2/24h).

Tab. XI Zusammenfassende Gegenüberstellung der fibrinolytischen Aktivität (gemessen an der Fibrinplattenlysefläche in mm^2/24h) von carcinomfreiem Endometrium verschiedener Zyklusphasen bei Collumcarcinom

Alter	Zyklus	Phase	Ausbreitungsstadium	Lyseaktivität
29	28/5	Prol.	II	256
46	21/3-5	Prol.	II	399
46	2o-3o/6	Prol.	I	225
Arithmet.Mittel				293

Alter	Zyklus	Phase	Ausbreitungsstadium	Lyseaktivität
34	28/3-4	Sekr.	II	324
44	28/3-5	Sekr.	III	437
46	28/5	Sekr.	II	418
54	26/4	Sekr.	II	391
Arithmet.Mittel				392

Alter	Zyklus	Hist. Phase	Stad.	vor Op.appl. CMA*-Dosis	Lysis
37	28/3	Sekr.	I	12omg (2omg/d)	144
37	26-28/3-4	Sekr.	II	8omg (2omg/d)	236
43	28/3-4	Sekr.	I	24mg (6mg/d)	289
45	28/3	Sekr.	II	6omg (2omg/d)	4oo
46	28/7	Sekr.	i.situ	4omg (2omg/d)	361
48	unreg.	Sekr.	II	3omg (1omg/d)	441
Arithmet.Mittel					33o

* CMA = Chlormadinonazetat

5. Endometrium bei Adeno-Carcinom des Corpus uteri ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Untersucht wurde das intakte Endometrium von drei Patientinnen, bei denen ein Adeno-Carcinom des Corpus uteri diagnostiziert worden war. Die Patientinnen befanden sich alle jenseits der Menopause. Erfahrungsgemäß ist die fibrinolytische Aktivität des Endometriums bei Frauen in der Postmenopause niedrig. Von den drei von uns untersuchten Fällen fanden wir das auch im Fall einer 73jährigen und einer 78jährigen Patientin bestätigt (144 mm^2/24h und 225 mm^2/24h). Nur in einem Fall war die fibrinolytische Aktivität trotz hohen Alters (67 J.) verhältnismäßig hoch (324 mm^2/24h).

Tab. XII Die fibrinolytische Aktivität von Endometrium in der Menopause bei Carcinomen des Corpus uteri ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Fibrinplattenmethode (Werte: Lysefläche mm^2/24h)

Alter	Diagnose	Postmenopause	Lysis
67	Adenocarcinom d.Corpus uteri	seit 14 Jahren	342
73	Adenocarcinom d.Corpus uteri	seit 2o Jahren	225
78	Adenocarcinom d.Corpus uteri	seit 25 Jahren	144

6. Endometrium bei Endometriosis uteri interna ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Bei 5 Frauen im Alter von 37 bis 46 Jahren, die wegen starker schmerzhafter Monatsblutung in die Klinik kamen, fand sich im histologischen Bild eine Endometriosis uteri interna. In allen fünf Fällen lag Proliferationsphasenendometrium vor. Die entsprechenden Endometriumhomogenate zeigten teilweise hohe fibrinolytische Aktivitäten, deren arithmetisches Mittel bei 383 mm^2/24h lag (s. Tab. XIII).

Bei einem Vergleich mit der mittleren fibrinolytischen Aktivität von Proliferationsphasenschleimhaut beim Collumcarcinom (293 mm^2/24h) und bei Uterus myomatosus (324 mm^2/24h) fiel auf, daß der Wert bei Endometriosis uteri interna eindeutig höher lag.

Tab. XIII Fibrinolytische Aktivität von Proliferationsphasenschleimhaut bei Endometriosis interna

Lyseaktivität = Lysefläche in $mm^2/24h$

Alter	Zyklus	Zyklusphase des Endometriums	Lysis
37	26-28/ 6-8	Proliferation	475
41	28/9-11	Proliferation	289
43	28/4-5	Proliferation	28o
46	unregelmäßig; beginn. Klimakt.	Proliferation	462
46	unregelmäßig	Proliferation	41o
Mittlere fibrinol. Aktivität			383

7. Ovarialtumoren

Im Rahmen unserer Untersuchungen interessierte uns die Frage, inwieweit Ovarialtumoren die fibrinolytische Aktivität in der Uterusschleimhaut verändern. Leider stand bei unseren Untersuchungen kein Sekretionsphasenendometrium zur Verfügung, so daß entsprechende Vergleichsmöglichkeiten noch ausstehen.

a) Endometrien der Proliferationsphase bei Ovarialtumoren ohne Chlormadinonazetatbehandlung

In zwei Fällen befand sich das Endometrium in Proliferationsphase. Im ersten Fall wurde bei einer 48jährigen Patientin mit einem adenopapillären Carcinom beider Ovarien ein Wert von 552 mm^2/24h gemessen. Im zweiten Fall handelte es sich um eine 71jährige Patientin mit einem histologisch gesicherten Fibrom des rechten Ovars. Die fibrinolytische Aktivität des Endometriums betrug 361 mm^2/24h.

b) Endometrien in der Postmenopause bei Ovarialtumoren ohne Chlormadinonazetatbehandlung

In drei Fällen wurde Endometrium von Patientinnen in der Postmenopause untersucht. Die durchschnittliche fibrinolytische Aktivität des in allen Fällen atrophischen Endometriums lag bei 539 mm^2/24h. Auffallend hoch war der Lysewert von 794 mm^2/24h bei einer 57jährigen Patientin mit

einem linksseitigen Ovarialcarcinom. In den beiden anderen Fällen, einer 56- und einer 72jährigen Patientin, wurden trotz Vorliegens der gleichen Tumorart (Pseudomucinkystom) sehr unterschiedliche Aktivitäten (224 mm^2/24h und 6oo mm^2/24h) gemessen.

c) Endometrien bei Ovarialtumoren unter Chlormadinonazetatbehandlung

Eine 5ojährige Patientin mit noch regelmäßigem Zyklus und einer histologisch gesicherten Struma ovarii dextra wurde 6 Tage vor der Operation mit 1o mg/d Chlormadinonazetat (Gesamtdosis 6o mg) vorbehandelt. Die fibrinolytische Aktivität des Endometriums, das sich am Übergang von Proliferationsphase zu Sekretionsphase befand, war mit 196 mm^2/24h enorm niedrig. In einem anderen Fall wurde eine 57jährige Patientin, die sich in der Postmenopause befand, 3 Tage vor der Operation mit 1o mg/d Chlormadinonazetat (Gesamtdosis 3omg) behandelt. Das atrophische Endometrium wies mit 441 mm^2/24h eine relativ hohe fibrinolytische Aktivität auf.

Tab. XIV Fibrinolytische Aktivität von Endometrium bei Ovarialtumoren

Lyseaktivität = Lysefläche in mm^2/24h

Alter	Klinische Diagnose und Histologie	Zyklus	Histologie d.Endometr.	Lysis
48	Ovarialtumoren bds. Histologie: Adenopapilläres Carcinom bd.Ov.	unregelmäßig	Proliferat. 28.Zyklustag b.beg. Klimakt.	552
71	Ovarialtumor Histologie: Fibrom	Menopause seit 21J.	Proliferat. d.Endometr.	361

Alter	Diagnose	Histologie d.Endometr.	Menopause seit	Lysis
56	Ovarialzyste Histologie: Pseudomucinkystom	Atrophisches Endometrium, geringe Adenomyosis	11 Jahren	224
57	Ovarialtumor Histologie: solides Ca mit Zellpolymorphie	Atrophisches Endometrium	6 Jahren	794
72	Ovarialzyste Histologie: Pseudomucinkystom	Atrophisches Endometrium	15 Jahren	600
Arithmetisches Mittel				539

Tab. XV Fibrinolytische Aktivität von Endometrium bei Ovarialtumoren nach präoperativer Behandlung mit Chlormadinonazetat

Lyseaktivität = Lysefläche in $mm^2/24h$

Alter	Diagnose	Histol.d. Endometr.	L.R.	Dosis	Lysis
5o	Ovarialtumor Histologie: Struma ovarii	Überg.v. Prol. in Sekretion	vor 13 Tg.	6o mg (1omg/d)	196
57	Ovarialcyste li. Histologie: Kystoma serosum simplex	Atroph. Endometr.	Menopause	3o mg (1omg/d)	441

B. Die fibrinolytische Aktivität von Myometrium

1) Myometrium bei Uterus myomatosus

Insgesamt wurden 2o myomfreie Myometrien bei Proliferationsphase des zugehörigen Endometriums untersucht. Die fibrinolytische Aktivität betrug in der Altersgruppe 41-45 Jahre 676 mm^2/24h, fiel in der Gruppe 46-5o Jahre auf 658 mm^2/24h ab, um in der Gruppe 51-56 Jahre auf 713 mm^2/24h anzusteigen.

In 22 Fällen wurde Myometrium bei Sekretionsphase des zugehörigen Endometriums untersucht. Die fibrinolytische Aktivität stieg in der Altersgruppe 31 bis 4o Jahre von 564 mm^2/24h über 635 mm^2/24h in der Gruppe 41-45 Jahre auf einen Höchstwert von 824 mm^2/24h in der Altersgruppe 46-5o Jahre an, um in der Gruppe 51-53 Jahre auf 523 mm^2/24h abzusinken.

In 2o Fällen wurde das Myometrium von Patientinnen untersucht, die vor der Operation einer Hormonbehandlung mit Chlormadinonazetat unterzogen worden waren. In 16 Fällen wurde eine sekretorische Umwandlung am zugehörigen Endometrium erzielt. Die relativ niedrige fibrinolytische Aktivität von 551 mm^2/24h in der Gruppe 31-4o Jahre fiel in der Altersgruppe 41-45 Jahre auf 515 mm^2/24h ab. Nach einem vorübergehenden Anstieg auf 673 mm^2/24h in der Altersgruppe 46-5o Jahre sank der Wert in der Gruppe 51-56 Jahre wieder auf 558 mm^2/24h ab.

Die 4 Myometrien, bei denen trotz Chlormadinonazetatbehandlung das zugehörige Endometrium nicht sekretorisch umgewandelt worden war, zeigten durchweg hohe fibrinolytische Aktivität. Das arithmetische Mittel

Tab. XVI Die fibrinolytische Aktivität$_2$ (gemessen an der Fibrinplattenlysefläche in mm^2/24h) von myomfreiem Myometrium bei Uterus myomatosus. In Klammern das jeweilige Alter der Patientin. Dahinter die CMA-Dosis in mg.

Altersgruppe	Proliferationsphase	Sekretionsphase	CMA-Behandl. Sekret.-Ph.	CMA-Behandl. Prolif.-Ph.
31-4o	784 (38)	6oo (34)	225 (33) 3o	87o (4o) 3o
		575 (36)	812 (38) 3o	
		6oo (38)	616 (39) 6o	
		7o2 (39)		
		342 (39)		
Arithm. Mittel	784	564	551	87o
41-45	729 (41)	7o2 (41)	44o (42) 6o	528 (41) 8o
	87o (41)	441 (41)	6oo (43) 4o	7o2 (42) 6o
	837 (43)	7o2 (41)	5o4 (45) 12o	
	575 (45)	484 (41)		
	725 (45)	625 (41)		
	676 (45)	5o6 (42)		
	32o (45)	1o5o (43)		
		676 (44)		
		528 (45)		
Arithm. Mittel	676	635	515	615
46-5o	7oo (46)	864 (46)	598 (46) 8o	756 (48) 3o
	624 (46)	676 (47)	65o (48) 24	
	576 (46)	342 (48)	841 (48) 14o	
	624 (47)	1225 (48)	624 (49) 4o	
	756 (47)	1o15 (5o)	65o (5o) 22o	
	484 (49)			
	841 (5o)			
Arithm. Mittel	658	824	673	756
51-6o	621 (51)	44o (51)	323 (51) 4o	
	1o85 (52)	624 (52)	528 (51) 6o	
	6oo (52)	5o6 (53)	625 (51) 48	
	729 (54)		65o (52) 6o	
	529 (56)		676 (56) 17o	
Arithm. Mittel	713	523	558	
Gesamtmittel	679	646	585	714

lag bei 714 $mm^2/24h$.

Drei Patientinnen im Alter von 48, 49 und 52 Jahren, die sich in der Menopause befanden, bekamen vor der Operation Chlormadinonazetat in Dosen von 4o, 6o und 4o mg verabreicht. Die gemessene fibrinolytische Aktivität zeigte weder eine signifikante Abhängigkeit vom Alter noch von der verabreichten Chlormadinonazetatdosis.

Tab. XVII Fibrinolytische Aktivität von Myometrium in der Postmenopause nach peroraler Chlormadinonazetatbehandlung bei Uterus myomatosus

Alter	Zeit nach d.Menopause	CMA-Dosis	Histologie d.Endometr.	Lysis
48	2 Jahre	4omg (2omg/d)	Funktionsloses E.	75o
49	3 Mon.nach d.Menopause	6omg (2omg/d)	Gland.-cyst.Hyper.	484
52	26 Tge.nach d.letz.Reg.	4omg (2omg/d)	Funktionsloses E.	54o
Arithm. Mittel				591

2) Myometrium bei Carcinoma colli

Im Rahmen vergleichender Untersuchungen interessierte auch die fibrinolytische Aktivität von muskulärem Uterusgewebe bei Carcinoma colli.

a) Myometrium bei Carcinoma colli ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Bei 9 Patientinnen im Alter von 29 bis 54 Jahren, die an einem Collumcarcinom der Ausbreitungsstadien I-III erkrankt waren, wurde das carcinom-

freie Myometrium untersucht. Bei einer durchschnittlichen Lyseaktivität von 672 $mm^2/24h$ fanden wir einen extrem hohen Wert von 1o2o $mm^2/24h$ bei einer 46jährigen Patientin mit regelmäßigem Zyklus, bei der klinisch ein Collumcarcinom der Gruppe II vorgelegen hatte.

b) Myometrium bei Carcinoma colli mit präoperativer Chlormadinonazetatbehandlung

Im Vergleich dazu wurde Myometrium von 6 Patientinnen im Alter von 37 bis 53 Jahren untersucht, bei denen vor der Operation eine Behandlung mit Chlormadinonazetat durchgeführt worden war. Im Vergleich zur Gruppe der hormonell nicht vorbehandelten Frauen lag die mittlere fibrinolytische Aktivität hier mit 534 $mm^2/24h$ (gegenüber 672 $mm^2/24h$) niedriger. Auch hier fiel ein Wert mit 1o24 $mm^2/24h$ aus der Reihe, der bei einer 53jährigen Frau mit noch regelmäßigem 28tägigem Zyklus gemessen worden war. In diesem Fall lag ein Oberflächencarcinom der Cervix uteri vor. Histologisch wurde eine Endometriosis uteri interna diagnostiziert. Sicher war, daß das von uns untersuchte Myometrium keine versprengten Endometrium- bzw. Carcinomanteile enthielt.

c) Myometrium in der Postmenopause bei Carcinoma colli mit und ohne Chlormadinonazetatbehandlung

In 2 Versuchsreihen wurde das Myometrium von je 3 Patientinnen, die sich in der Postmenopause befanden, untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen. In der ersten Gruppe wurde bei hormoneller Vorbehandlung mit Chlormadinonazetat eine extrem hohe fibrinolytische Aktivität des Myo-

Tab. XVIII Fibrinolytische Aktivität von intaktem Myometriumgewebe bei Collumcarcinom (Fibrinplattenmethode (Werte: $mm^2/24h$))

Alter	Ausbreitungs-stadium	Phase des zugehörigen Endometriums	Lysis
29	II	Proliferation	624
34	II	Sekretion	576
44	III	Sekretion	676
45	II	Proliferation	650
45	II	Proliferation	625
46	II	Sekretion	841
46	I	Proliferation	462
46	II	Proliferation	1020
54	II	Sekretion	576
Arithmet.Mittel			672

Alter	Stadium	Phase d.Endom.	Chlormadinonazetat-Dosis	Lysis
37	I	Sekret.	120mg (20mg/d)	324
37	II	Sekret.	80mg (20mg/d)	306
43	I	Sekret.	24mg (6mg/d)	374
45	I	Sekret.	60mg (20mg/d)	621
46	i.situ	Sekret.	40mg (20mg/d)	552
53	I	Sekret.	50mg (10mg/d)	1024
Arithmet.Mittel				534

Tab. XIX Fibrinolytische Aktivität von Myometrium in der Postmenopause bei Collumcarcinom (Fibrinplattenmethode (Werte: $mm^2/24h$))

Alter	Ca Ausbreitungsstadium	Histologie d. zugehör.Endo.	Menopause seit	Lysis
5o	I	Basalishyperplasie	4 Monaten	6oo
53	I	Atrophie	3 Jahren	676
57	I	Atrophie	5 Jahren	896
Arithmet.Mittel				724

Alter	Stad.	Histolog. d.Endo.	Menopause seit	Chlormadinonazetat-Dosis	Lysis
48	II	Cyst.erw. Drüsen	1 Jahr	3omg (1omg/d)	198o
53	I	Atrophie	6 Jahren	6omg (2omg/d)	87o
54	I	Atrophie	4 Jahren	4omg (2omg/d)	152o
Arithmet.Mittel					1456

metriums mit 1456 mm^2/24h festgestellt. Hingegen wies das Myometrium der Gruppe der nicht vorbehandelten Patientinnen nur eine Lyseaktivität von 724 mm^2/24h auf.

3) Fibrinolytische Aktivität von Myometrium bei Endometriosis uteri interna

Bei 5 Frauen mit Endometriosis uteri interna wurde das Myometrium auf fibrinolytische Aktivität untersucht. Hierbei waren wir uns im Klaren, daß ein Teil der gefundenen fibrinolytischen Aktivität versprengten Endometriumanteilen zugeordnet werden muß. Die gefundenen Werte schwankten trotz unterschiedlichen Lebensalters nur gering. Das arithmetische Mittel lag bei 754 mm^2/24h.

Tab. XX Fibrinolytische Aktivität von Myometrium bei Endometriosis uteri interna (Fibrinplattenmethode (Werte: mm^2/24h))

Alter	Zyklus	Zyklustag am Tag d.Entnahme	Lysis
37	26-28/6-8	11. Zyklustag	725
41	28/9-11	14. Zyklustag	729
43	28/4-5	26. Zyklustag	925
46	unregelmäßig bei beginn.Klimak.	41. Zyklustag	624
5e	28/14	25. Zyklustag	756
Arithmet.Mittel			754

4) Myometrium bei Ovarialtumoren

Bei 1o Patientinnen, die wegen ein- oder beidseitiger Ovarialtumoren operiert worden waren, wurde die fibrinolytische Aktivität des Myometriums untersucht.

a) Myometrium bei Ovarialtumoren ohne Chlormadinonazetatbehandlung

Insgesamt wurde bei 7 Patientinnen im Alter zwischen 48 und 72 Jahren das Myometrium ohne vorherige Chlormadinonazetatbehandlung untersucht. Trotz verschiedenartigster Provenienz der Ovarialtumoren lagen die gemessenen fibrinolytischen Aktivitäten innerhalb einer physiologischen Streuungsbreite, deren arithmetisches Mittel bei 79o mm^2/24h lag. Lediglich bei einer 57jährigen Patientin, bei der ein Ovarialcarcinom links diagnostiziert worden war, lag die fibrinolytische Aktivität des Myometriums mit 1178 mm^2/24h weit außerhalb der physiologischen Streubreite (siehe Tab. XXI).

b) Myometrium bei Ovarialtumoren nach präoperativer CMA-Behandlung

Drei Patientinnen wurden vor der Operation mit Chlormadinonazetat behandelt. Der niedrigste Wert dieser Gruppe lag bei 728 mm^2/24h. Er wurde bei einer 5ojährigen Patientin mit einer Struma ovarii und noch regelmäßigem Zyklus gemessen. In den beiden anderen Fällen handelte es sich um eine 52jährige und eine 57jährige Patientin in der Postmenopause. In beiden Fällen lag ein Ovarialkystom vor. Die 52jährige Patientin erhielt

Tab. XXI Fibrinolytische Aktivität von Myometrium bei Ovarialtumoren
Lyseaktivität = Lysefläche in $mm^2/24h$

Alter	Diagnose	Histologie d. zugeh.Endom.	Lysis
48	Adenopapilläres Ca bd. Ovarien	Proliferation	625
55	Dermoid beidseits	Atrophie	81o
56	Pseudomucinkystom	Atrophie, geringe Adenomyosis	75o
57	Ovarialcarcinom li.	Atrophie	1178
71	Fibrom	Proliferation	55o
72	Cystadeno-Fibrom	Atrophie	864
72	Pseudomucinkystom re.	Atrophie	754

drei Tage lang je 2o mg Chlormadinonazetat vor der Operation verabreicht. Die fibrinolytische Aktivität des nach der Operation entnommenen Myometriums betrug 9oo $mm^2/24h$. Die 57jährige Patientin erhielt 3 Tage lang je 1o mg Chlormadinonazetat vor der Operation verabreicht. Die in diesem Fall gemessene Lyseaktivität des Myometriums war mit 198o $mm^2/24h$ einer der höchsten Werte, die von uns bei unseren Untersuchungen gefunden wurden. Der arithmetische Mittelwert ist mit 12o3 $mm^2/24h$ entsprechend hoch.

Tab. XXII Fibrinolytische Aktivität von Myometrium bei Ovarialtumoren nach präoperativer Chlormadinonazetatbehandlung

Alter	Diagnose	Histologie d.zugehör. Endometriums	L.R.	Dosis	Lys.
5o	Struma ovarii	Proliferat.	v.12 Tg	6o mg (1omg/d)	728
52	Ov.kystom re.	Atrophie	Menopause	6o mg (2omg/d)	9oo
57	Ov.kystom re.	Atrophie	Menopause	3o mg (1omg/d)	98o
Arithmet.Mittel					12o3

Tab. XXIII Zusammenfassende Gegenüberstellung der fibrinolytischen Aktivitäten (Werte: $mm^2/24h$) des Myometriums
Fallzahl jeweils in Klammern

Alter	Diagnose	Proliferationsphase	Sekretionsphase	Sekret. phase nach CMA*-Behandl.	Prolif. phase	Glanduläre Hyperplasie	Atrophisches Endom.
19-3o	Ca colli	(1)624					
31-4o	Myom	(1)784	(5)564	(3)551	(1)87o		
	Ca colli		(1)576	(2)315			
	Endometr.	(1)725					
41-45	Myom	(7)676	(9)635	(3)515	(2)615		
	Ca colli	(2)638	(1)676	(2)498)			
	Endometr.	(2)827					
46-5o	Myom	(7)658	(5)824	(5)673	(1)756	(1)484CMA	(1)75oCMA
	Ov.Tumor	(1)625		(1)728			
	Ca colli	(2)741	(1)841	(1)552		(1)198o	(1)6oo
	Endometr.	(2)69o					
51-6o	Myom	(5)713	(3)523	(5)558			(1)54o
	Ov.Tumor					(1)198oCMA	(1)9ooCMA (4)88o
	Ca colli		(1)576	(1)1o24			(2)1195 CMA (2)786
Üb.6o	Ov.Tumor	(3)723					

* CMA = Chlormadinonazetat

VI. D i s k u s s i o n

Beim Zustandekommen der normalen Menstruationsblutung wie auch bei abnormen gynäkologischen Blutungen scheint die fibrinolytische Aktivität im Endometrium von großer Bedeutung zu sein. So wird die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes auf die lokale Fibrinolyse zurückgeführt, die das Fibrin völlig abbaut (1o, 17). Es liegen auch Untersuchungen vor, die ergeben haben, daß bei pathologischen Veränderungen des Endometriums die fibrinolytische Aktivität des Endometriums gesteigert ist; so insbesondere bei glandulärcystischer Hyperplasie (3, 36, 26, 41) und bei funktionellen Blutungen (4o).

Unsere eigenen Untersuchungen wurden in der Absicht durchgeführt, bei verschiedenen organpathologischen Veränderungen am Endometrium - aber auch in anderen Bereichen der Genitalorgane, soweit dies bisher noch nicht geschehen ist - die fibrinolytische Aktivität des Endometriums und Myometriums zu untersuchen und gleichzeitig festzustellen, ob unter der Einwirkung von Gestagenen (Chlormadinonazetat) eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität erreicht werden kann. Unsere Untersuchungen sind insofern unvollständig, als uns kein Endometrium und Myometrium von Frauen mit normalen Genitalorganen zur Verfügung stand. Auf der Suche nach vergleichbaren Untersuchungen in der einschlägigen Literatur fanden wir, daß die Abhängigkeit der Lyseaktivität des Endometriums und Myometriums vom Zyklus schon relativ früh erkannt und bewiesen worden ist: HALBAN und FRANKL (191o), CAFFIER (193o), PAGE, GLENDENING und PARKINSON (1951), ALBRECHTSEN (1956),

PHILIPS, BUTLER und TAYLOR (1956), FUHRMANN (1962), ISHIZUKA (1964). Neuere Untersuchungen sind von SCHMIDT-MATTHIESEN (41) durchgeführt worden, der festgestellt hat, daß die fibrinolytische Aktivität des Endometriums in der Sekretionsphase gegenüber der Proliferationsphase erhöht ist und daß das Myometrium eine noch höhere Aktivität als das Endometrium in der Sekretionsphase aufweist. Uns fiel auf, daß trotz gleichen histologischen Schleimhautbildes die fibrinolytische Aktivität in Abhängigkeit von pathologischen Veränderungen des Myometriums oder der Ovarien stark schwankt. So wies das proliferierende Endometrium bei den Frauen mit klimakterischen Blutungen, deren Durchschnittsalter bei 49 Jahren lag, die niedrigste fibrinolytische Aktivität auf (207 mm^2/24h). Die höchste fibrinolytische Aktivität dagegen hatte das Sekretionsphasenendometrium bei den sogenannten funktionellen Blutungen (498 mm^2/24h) und bei verschiedenen Ovarialtumoren. Einen etwa mittleren Wert zeigte das Endometrium bei Uterus myomatosus und bei Endometriose. Bei der glandulären Hyperplasie fanden wir durchweg hohe fibrinolytische Aktivität. Bei einem Vergleich mit den in der einschlägigen Literatur angegebenen Untersuchungen fanden sich ebenfalls bei ALBRECHTSEN (3), PAGE u.a. (36), ISHIZUKA (26) und SCHMIDT-MATTHIESEN (41) Hinweise, daß in hyperplastischen Endometrien die fibrinolytische Aktivität hohe Werte erreicht.

Beim Collumcarcinom wurden relativ niedrige Werte gefunden. Dabei muß vermerkt werden, daß von uns nur carcinomfreies Endometriumgewebe untersucht wurde. Untersuchungen von carcinomatösen Endometrien stehen noch aus. Bei den von SCHMIDT-MAT-

THIESEN (41) untersuchten Gewebsproben betrug der Carcinomanteil 2o bis 8o%. An Hand seiner Untersuchungen kam der Autor zu der Ansicht, daß der Anteil der carcinomatösen Zellkomplexe im untersuchten Gewebevolumen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt und daß die fibrinolytische Aktivität auch durch regressive Gewebsveränderungen, Grad der Vaskularisierung, histochemisches Verhalten und Reifegrad des Carcinoms beeinflußt wird. Jedoch spielen diese Beobachtungen bei unseren Untersuchungen keine Rolle.

Bei der größten von uns untersuchten Gruppe, bei den Frauen mit Uterus myomatosus, zeigte das Endometrium der Sekretionsphase eine im Durchschnitt um etwa 4o% höhere Aktivität als das der Proliferationsphase. Es fand sich insofern eine gewisse Altersabhängigkeit, als in der Altersgruppe zwischen 4o und 45 Jahren in der Sekretionsphase eine besonders hohe Aktivität (544mm^2/24h) vorlag. Schon ALBRECHTSEN (1956) hatte bei seinen Untersuchungen eine Altersabhängigkeit beobachtet. SCHMIDT-MATTHIESEN (1967) konnte diese Beobachtung nicht bestätigen. Nur einen geringen Unterschied in der fibrinolytischen Aktivität zwischen Proliferationsphase und Sekretionsphase zeigt die Gruppe mit dysfunktionellen Blutungen (468 mm^2/24h in der Proliferationsphase gegenüber 498 mm^2/24h in der Sekretionsphase). Die relativ hohe fibrinolytische Aktivität bei funktionellen Blutungen wird von SCHMIDT-MATTIESEN (4o) für die Persistenz azyklischer endometrialer Blutungen verantwortlich gemacht. Er nimmt an, daß die aus dem Gewebe stammenden fibrinolytisch-proteolytisch aktiven Enzyme in der Lage sind, von dem in das Gewebe einströmenden

Blut Fibrinogen und Fibrin abzubauen. Der Verschluß blutender Gefäße kann nicht erfolgen. Damit wird eine stabile Hämostase unmöglich gemacht. Wahrscheinlich läßt sich unter diesem Gesichtspunkt am ehesten die oft hartnäckige Persistenz azyklischer Blutungen verstehen.

Bei der größten von uns untersuchten Gruppe, bei den Frauen mit Uterus myomatosus, sank unter der Behandlung mit Chlormadinonazetat, das wir in Dosen von 6, 1o und 2o mg/d von 3 bis zu 11 Tagen Dauer verabfolgten, die fibrinolytische Aktivität des Endometriums um etwa 3o%. Diese Beobachtung, daß nach therapeutischen Gestagengaben die fibrinolytische Aktivität des Endometriums abnimmt, konnte durch ISHIZUKA (26) und SCHMIDT-MATTHIESEN (41) bestätigt werden. Beide berichten über einen fibrinolysehemmenden Einfluß des Progesterons auf das menschliche Endometrium.

Das Myometrium zeigt, wie erwartet, eine um 3o bis 5o% höhere fibrinolytische Aktivität. Eine zyklische Abhängigkeit konnte nicht festgestellt werden. Ebenfalls konnte eine eindeutige Verminderung der fibrinolytischen Aktivität unter Chlormadinonazetat nicht festgestellt werden. Es zeigte sich, daß insbesondere bei Frauen jenseits des Klimakteriums die fibrinolytische Aktivität unter Chlormadinonazetatbehandlung um mehr als das Doppelte anstieg.

Die gesteigerte fibrinolytische Aktivität des Endometriums bei gewissen pathologischen Veränderungen des Endometriums, z.B. bei glandulär-cystischer Hyperplasie, funktionellen Blutungen und Endometriosis uteri interna kann eine Erklä-

rung dafür sein, daß in diesen Fällen die uterinen Blutungen sehr stark sind. Sie ist weiterhin eine Erklärung dafür, daß in diesen Fällen die Therapie mit fibrinolysehemmenden Substanzen wie Trasylol, Epsilon-amino-capronsäure und AMCHA von Erfolg ist (HARMS, 22). Interessant ist die Beobachtung, daß unter einer künstlichen Gestagenzufuhr die fibrinolytische Aktivität trotz sekretorischer Umwandlung abnimmt. Als Erklärung hierfür kann angenommen werden, daß - wie aus den Untersuchungen von SCHMIDT-MATTHIESEN (41) auch hervorgeht - unter dem Einfluß hochdosierter Gestagenbehandlung eine besonders starke Reduzierung der Mucopolysaccharide in der Stromagrundsubstanz eintritt. Wie SCHMIDT-MATTHIESEN (41) nachweisen konnte, steht die fibrinolytische Aktivität des Endometriums in einer direkten Relation zu dem Gehalt an Mucopolysacchariden, welcher wiederum von der Zyklusphase beeinflußt wird.

Der hohe Kinasengehalt der Uterusmuskulatur hat eine Bedeutung bei operativen Eingriffen am Uterus, bei denen Kinasen freigesetzt werden. Diese bewirken nicht nur eine starke lokale Blutungsneigung, was den meisten Operateuren bekannt ist, sondern können auch in die Blutbahn übergehen und hier eine generalisierte fibrinolytische Krise auslösen. Auch in derartigen Situationen ist eine Behandlung mit fibrinolysehemmenden Substanzen erfolgversprechend.

VII. Zusammenfassung

Nach der Methode von ASTRUP und MÜLLERTZ (9) wurde bei 112 Frauen die fibrinolytische Aktivität in den verschiedenen Zyklusphasen am Endometrium und Myometrium sowie unter dem Einfluß von Chlormadinonazetat untersucht. Dabei wurde folgendes festgestellt:

1. In der Sekretionsphase ist die fibrinolytische Aktivität des Endometriums gegenüber der Proliferationsphase gesteigert (Tab. VI, X, XI).

2. Gesteigerte fibrinolytische Aktivitäten des Endometriums finden sich bei dysfunktionellen Blutungen (468 mm^2/24h in der Proliferationsphase und 498 mm^2/24h in der Sekretionsphase), bei glandulär-cystischer Hyperplasie (435 mm^2/24h), Endometriosis uteri interna (383 mm^2/24h) und bei Ovarialtumoren (Tab. XIV u. XV).

3. Geringe fibrinolytische Aktivitäten des Endometriums finden sich beim Collumcarcinom (Tab. XI) und auffallend niedrige Werte bei klimakterischen Blutungen (Tab. IV).

4. Unter einer kurzfristigen Behandlung mit hohen Dosen von Chlormadinonazetat wird die fibrinolytische Aktivität des Endometriums deutlich vermindert (Tab. V, VIII, XI), obwohl histologisch eine Transformation nachgewiesen ist.

5. Die Aktivität des Myometriums liegt um 3o bis 5o% höher als die des Endometriums in der Sekretionsphase. Eine eindeutige Zyklusabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden.

6. Bei Endometriosis uteri interna ist die fibrinolytische Aktivität des Myometriums gesteigert (Tab. XX).

7. Unter Chlormadinonazetat wird die fibrinolytische Aktivität des Myometriums z.T. nur gering oder gar nicht vermindert (Tab. XVI, XVII, XVIII).

8. Bei Frauen in der Postmenopause mit Collumcarcinom (Tab. XIX) und bei älteren Frauen mit Ovarialtumoren (Tab. XXII) ist nach Chlormadinonazetatbehandlung die fibrinolytische Aktivität des Myometriums um das zwei- bis dreifache gesteigert.

L i t e r a t u r

1) Albrechtsen, O.K.: Acta physiol.scandinav. 47: Suppl. 165

2) Ders.: Universitetsforlaget I, Arhus 1959

3) Ders.: Acta endocrinologica 23: 2o7-218, 1956

4) Ders.: Acta endocrinologica 23: 219-226, 1956

5) Astrup, T.: Wien.Z.inn.Med. 9: 373, 1958

6) Ders.: Proc. 8th Intern.Congr.Haemat. 1961, II: 439

7) Ders.: Blood 11: 781, 1956

8) Ders., and O.K.Albrechtsen: Scand.J.clin.Lab. Invest. 9: 233 (1957)

9) Ders., and S.Müllertz: Arch.Biochem.Biophys. 4o: 346-351 (1952)

1o) Beller, F.K. und H.Graf: Arch.Gyn. 188: 411-442 (1957)

11) Brakman, P., and T.Astrup: Lancet 7349: 1o-12 (1964/II)

12) Caffier, P.: Zbl.Gynäk. 53: 241o-2425 (1929)

13) Ders.: Münch.med.Wschr. 77: 389 (193o)

14 Denis, P.S.: Paris: Bechet jue (1938), 366 pp.

15 Dominguez, H., F.Simowitz, and B.Greenblatt: Amer.J.Obstet.Gynec. 84: 14 78 (1962)

16) Elert, R. und B.Nold: Schweiz.med.Wschr. 86: 999 (1956)

17) Fuhrmann, K.: Zbl.Gynäk. 84: 1457 (1962)

18) Glas, P. und Beller, F.K.: Thromb.Diath.haem.4: 5o6 (196o)

19) Gross, R.: Experiment. u. therapeut.Fibrinolyse.71, Stuttgart 1963

2o) Ders.: Behringwerk-Mittlg. 41: 71 (1962)

21) Halban, J. und O.Frankl: Gynaekol.Rundschau 4: 471 (191o)

22) Harms, W.: Med.Welt 19 (N.F.): 643-651 (1968)

23) Heimburger, N.: Behringwerk-Mittlg. 41: 84 (1962)

24) Heinrich, H.G.: Praktikum der Blutgerinnungsphysiologie. (Akademie-Verlag, Berlin 1962)

25) Hermann, U.: Gynaecologia 155: 87 (1962)

26) Ishizuka, N. u.a.: In: 37th Annual Meeting of the Japan Endocrinological Society, June 8th (1964)

27) Jürgens, J. und Beller, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. (Thieme-Verlag, Stuttgart

28) Kullander, St. und B.Källen: Acta obstet.gynec. Scand. 4o: 1-15 (1961)

29) Lassen, M.: Acta physiol.Scand. 27: 371 (1952)

3o) Little, W.A. und L.L.Phillips: Amer.J.Obstet. 84: 421 (1962)

31) Mac Farlane, R.G. und R.Biggs: Blood 3: 1167 (1948)

32) Marx, R.: Experiment. u. therapeut. Fibrinolyse, Stuttgart 1963

33) Müllertz, S.: Acta physiol.Scand. 27: 265 (1962)

34) Ders. und M.Lassen: Proc.Soc.exper.Biol. and Med. 82: 264 (1953)

35) Nevinny-Stickel, J.: Zschr.Geburtsh.Gynäk. 161: 168 (1963)

36) Page, E.W., M.B.Glendening u. D.Parkinson: Amer.J.Obstet.Gynec. 62: 11oo (1951)

37) Phillips, L.L., B.C.Butler and H.C.Taylor: Amer.J.Obstet.Gynec. 71: 342 (1956)

38) Rasmussen, J. et al.: Surgery, Gynecology and Obstetrics 118, No.6: 1277 - 128o (1964)

39) Ruckstuhl, L., S.Bellet u.a.: Amer.J.Obstet. Gynecol. 84: 424 (1962)

4o) Schmidt-Matthiesen, H.: Gynaecologia 16o: 197-217 (1965)

41) Ders. Die fibrinolytische Aktivität von Endometrium und Myometrium, Dezidua und Plazenta, Kollum- und Korpuskarzinomen. (Karger, Basel 1967)

42) Stamm, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. (Karger, Basel/New York 1962)

43) Tillet, S.W. und R.L.Garner: J.exp.Med. 58: 485 (1933)

Herrn Oberarzt Priv.-Doz.Dr. Hoffbauer danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit und bei der Beurteilung der Ergebnisse.

Für die Durchsicht der histologischen Präparate zur Kontrolle der Zyklusdiagnosestellung schulde ich Herrn Professor Dr. Nevinny-Stickel und Herrn Dr. Kreuzer Dank.

Die E.Merck AG in Darmstadt hat uns durch die kostenlose Lieferung von Gestafortin unterstützt.

Von der Behringwerke AG Marburg-Lahn wurde uns kostenlos Rinderfibrinogen und Testthrombin zur Verfügung gestellt.

Nicht zuletzt bin ich Fräulein Waterkamp für die Anleitung bei den labortechnischen Arbeiten zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 4.1.1941 wurde ich, Christa Eichhorn, als Tochter des Grundstücksmaklers Eduard Eichhorn und seiner Ehefrau Margarete geb. Nitsche in Sonneberg (Thüringen) geboren.

Von 1947 bis 1955 besuchte ich die Grundschule in Schalkau bei Sonneberg, ab 1955 die Max-Greil-Oberschule in Schleusingen, an der ich 1959 das Abitur abgelegt habe. Nach einem praktischen Jahr in einem Betrieb der holzverarbeitenden Industrie in Sonneberg wurde mein Aufnahmeantrag an der Humboldt-Universität Berlin bewilligt. Ich studierte dort von September 1960 bis Februar 1962 Humanmedizin.

Gründe politischer und persönlicher Art veranlaßten mich, im Februar 1962 zur Freien Universität Berlin überzuwechseln. An dieser Universität legte ich im März 1967 das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1.5.1967 bis zum 30.4.1969 war ich als Medizinalassistentin tätig.

Seit dem 1.5.1969 arbeite ich als wissenschaftliche Assistentin in der Augenklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33